

POSICIONAMENTOS CIENTÍFICOS DO GEDIIB

# Novas medicações para Doença Inflamatória Intestinal

**GEDIIB**

ORGANIZAÇÃO BRASILEIRA DE DOENÇA DE CROHN E COLITE



***Editores/Revisores***

Eduardo Garcia Vilela

Rogério Saad Hossne

**Novos medicamentos  
para Doença Inflamatória  
Intestinal**



São Paulo/SP – 2025



 [WWW.GEDIIB.ORG.BR](http://WWW.GEDIIB.ORG.BR)

Copyright © 2025 por Organização Brasileira de Doença de Crohn e Colite (GEDIIB).

**Todos os direitos reservados ao GEDIIB.  
Av. Brigadeiro Faria Lima, 239 - 10º andar  
CEP 01452-000 - São Paulo – SP  
wwwgediib.org.br • contato@gediib.org.br**

**Coordenação Editorial**

Fátima Lombardi

**Projeto Gráfico e Produção**

Roberta Kawashima

*É expressamente proibida a reprodução desta obra,  
no todo ou em partes, sem a autorização do GEDIIB.  
Este livro é subsídio científico exclusivamente para médicos.*

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)**

**GEDIIB**  
ORGANIZAÇÃO BRASILEIRA DE DOENÇA DE CROHN E COLITE

 [WWW.GEDIIB.ORG.BR](http://WWW.GEDIIB.ORG.BR)

COMISSÃO DE MEDICAMENTOS E INCORPORAÇÃO DE INSUMOS

***Autora: Bruna Damásio Moutinho***

Revisores: *Andrea Vieira e Eduardo Garcia Vilela*

As doenças inflamatórias intestinais (DII) são caracterizadas por inflamação crônica, de caráter progressivo e recidivante, que resultam de uma resposta imunológica inapropriada, em indivíduos geneticamente susceptíveis, englobando essencialmente duas formas de apresentação: a retocolite ulcerativa (RCU) e a doença de Crohn (DC) (1,2).

Para sua abordagem é recomendada proposta do programa Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) denominada de “treat-to-target”, que significa “tratar para alcançar metas”. Na sua última atualização, publicada em 2021, faz-se necessária a realização de ajustes no tratamento, quando necessário, para alcançar resposta clínica, reduzir os marcadores inflamatórios e atingir metas a longo prazo, como a cicatrização da mucosa e restabelecimento da qualidade de vida (3).

O uso de medicamentos ao longo da vida é frequentemente necessário para controlar a doença, manter a remissão e prevenir complicações (4). Neste cenário, ter mais opções terapêuticas é fundamental, pois o tratamento deve ser individualizado e calcado em um binômio que envolve o perfil do paciente e as características do medicamento (4).

Nos últimos 25 anos, observamos um avanço importante no tratamento das DII, após a introdução dos medicamentos biológicos (substâncias ativas produzidas a partir de organismos vivos) (5). O primeiro grupo de medicamentos biológicos foi constituído pelos bloqueadores do fator de necrose tumoral (TNF). Os anti-TNFs atualmente disponíveis para tratamento da DC são o infliximabe, o adalimumabe e o certolizumabe e para a retocolite ulcerativa o infliximabe, o adalimumabe e o golimumabe (6,7). Pesquisas subsequentes levaram ao desenvolvimento de novos agentes biológicos com mecanismos de ação distintos: vedolizumabe, uma anti integrina  $\alpha 4\beta 7$  e ustequinumabe, que inibe as interleucinas 12 (IL-12) e 23 (IL-23), aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o tratamento da DC e RCU moderada a grave (6,7). Paralelamente, a partir de meados da década de 2010, surgiram medicamentos sintéticos inovadores conhecidos como “pequenas moléculas”, como é o exemplo dos inibidores da Janus quinase (JAK), que, mesmo utilizados por via oral, apresentaram taxas de eficácia semelhantes aquelas atingidas pelos biológicos. O primeiro deles, o tofacitinibe tem sua utilização aprovada para o tratamento da retocolite ulcerativa no Brasil (4,6,7).

Nos últimos dois anos, novos medicamentos (upadacitinibe, risanzumabe e guselcumabe) foram aprovados e disponibilizados para o tratamento das doenças inflamatórias intestinais no Brasil. Em breve os consensos do GEDIIB (Organização Brasileira de Doença de Crohn e Colite) para o manejo da DC e da RCU serão atualizados e incorporarão as novas drogas. Enquanto isso, de forma resumida, esta revisão científica tem como objetivo proporcionar atualização sobre essas novas medicações.

## 1. Upadacitinibe

O upadacitinibe (UPA) é um inibidor oral reversível da JAK1 a partir de uma concentração inibitória de 0.043 $\mu$ M e tem aprovação para tratamento da DC e da RCU tanto pelo European Medicines Agency (EMA) quanto pelo Food and Drug Administration (FDA). Sua aprovação para utilização na doença de Crohn moderada a grave foi baseada nos resultados dos estudos de indução de 12 semanas (U-EXCEL e U-EXCEED) e resultados do estudo de manutenção de 52 semanas (U-ENDURE) que demonstraram que os pacientes que receberam a medicação apresentaram taxas significativamente mais altas de remissão clínica e resposta endoscópica em comparação com o placebo, tanto na fase de indução quanto na fase de manutenção do tratamento (8,9). De forma semelhante, o upadacitinibe obteve seu registro para uso na retocolite ulcerativa moderada a grave após os estudos de indução e manutenção (U-ACHIEVE e U-ACCOMPLISH) que evidenciaram taxas de remissão clínica significativamente maiores nos grupos com upadacitinibe em comparação ao placebo (8,9). A cicatrização da mucosa (definida a partir de um subscore endoscópico de Mayo de 0 e de um escore histológico de Geboes <2) também foi alcançada em maiores taxas durante a fase de manutenção do tratamento no grupo que recebeu a medicação em comparação ao grupo placebo ( $p < 0,0001$ ) (8,9). **No Brasil, o upadacitinibe está aprovado pela ANVISA para uso apenas na retocolite ulcerativa.**

Os efeitos adversos comuns incluem dores de cabeça, náusea, artralgia e aumento do risco de infecções (especialmente das vias respiratórias superiores e infecções por herpes zoster). Pacientes com mais de 50 anos de idade, com fatores de risco adicionais (uso de glucocorticoides, terapias concomitantes e disfunção imunológica subjacente), podem se beneficiar da vacina contra o herpes zoster, preferencialmente com a recombinante, antes de iniciar a terapia com inibidores de

JAK (4,8,9,10). Também foram relatadas alterações nas enzimas hepáticas, aumento do colesterol LDL e HDL, bem como elevações transitórias e leves nos níveis de creatina quinase (8,9). Em pacientes com 65 anos ou mais e aqueles com fatores de risco para eventos cardiovasculares maiores, eventos tromboembólicos ou câncer, e com histórico atual ou passado de tabagismo, recomenda-se o uso de inibidores de JAK apenas quando não houver alternativas e em doses reduzidas (8,9,10). A medicação não deve ser utilizada durante a gravidez e amamentação (10).

A apresentação do upadacitinibe é sob a forma de comprimido e sua administração é por via oral. Na RCU, a dose de indução é de 45mg, uma vez ao dia por 8 semanas, podendo ser estendida por mais 8 semanas (4). A dose de manutenção é de 15mg ou 30mg, uma vez ao dia, com base nas condições clínicas do paciente (4). Para pacientes  $\geq$  65 anos, a dose de manutenção recomendada é de 15mg uma vez ao dia (4). Já na DC a dose de indução é de 45mg, uma vez ao dia por 12 semanas, podendo ser estendida por mais 12 semanas. A dose de manutenção é de 15mg ou 30mg, uma vez ao dia (4).

## 2. Risanquizumabe

O risanquizumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 direcionado à subunidade p19 da interleucina-23 (IL-23), aprovado para pacientes com doença de Crohn e colite ulcerativa moderada a grave pelas principais agência regulatórias (FDA e EMA) (11). Os estudos ADVANCE que incluiu 42% de pacientes sem exposição prévia a agentes biológicos e MOTIVATE, composto exclusivamente por pacientes previamente expostos a agentes biológicos, avaliaram a segurança e a eficácia da indução terapêutica com risanquizumabe na DC (11). Na semana 12, a administração de risanquizumabe 600 mg nas semanas 0, 4 e 8 resultou em uma taxa significativamente maior ( $p < 0,001$ ) de remissão clínica e endoscópica em comparação com o placebo (11). No tratamento de manutenção da DC, o estudo FORTIFY mostrou, na semana 52, que uma proporção consideravelmente maior de pacientes em tratamento com risanquizumabe atingiu remissão clínica (52% versus 41%) e resposta endoscópica (47% versus 22%) em comparação ao placebo (12). Na RCU, os estudos de indução (INSPIRE) e manutenção (COMMAND), demonstraram que o uso da medicação resultou em uma taxa significativamente maior ( $p < 0,001$ ) de remissão clínica em pacientes com RCU moderada a grave em comparação com o placebo (13). **No Brasil o risanquizumabe está aprovado para uso apenas na Doença de Crohn.**



A medicação apresentou bom perfil de segurança e os efeitos adversos relatados são os efeitos comuns à essa classe de medicamentos e incluem infecções (como infecções do trato respiratório superior, rinfaringite, sinusite e infecções dentárias), cefaleia, tontura, erupção cutânea, náusea, dores musculares e artralgia (11,12,13,14). Os medicamentos anti-IL-23 podem causar elevação das enzimas hepáticas e dos níveis de bilirrubina (11,12,13,14). Apesar de não ter estudos clínicos do uso do risanzumabe durante a gestação e amamentação, dados pós comercialização sugerem segurança, no entanto, não há recomendação formal para seu uso nessa população (14).

Na doença de Crohn a dose de Risanquizumabe na indução é de 600mg, administrada por infusão intravenosa (IV), nas semanas 0, 4 e 8; seguida de 360mg, administrada por injeção subcutânea (SC), na semana 12, e a cada 8 semanas (4). Já na RCU a dose na indução é de 1200mg administrada IV nas semanas 0, 4 e 8, seguida de 360mg, administrada por injeção subcutânea (SC) na semana 12, e a cada 8 semanas (4).

### **3. Guselcumabe**

O Guselcumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 direcionado especificamente contra a subunidade p19 da IL-23 que também se liga ao CD64 (um receptor em células que produzem IL-23) (15,16). O estudo QUASER avaliou o uso de guselcumabe em pacientes com resposta inadequada ou intolerância à terapia convencional ou avançada para colite ulcerativa (15,16). Os resultados indicaram que o guselcumabe apresentou taxas mais altas de remissão clínica nas semanas 12 e 44 em comparação com o placebo. Concomitantemente, foi observado melhorias na resposta clínica, remissão sintomática e melhora endoscópica (15,16). Já os estudos GALAXI foram conduzidos para avaliar a eficácia do guselcumabe na DC e os resultados também demonstraram superioridade em relação ao placebo em termos de remissão clínica, resposta e remissão endoscópica (17,18). **No Brasil, o guselcumabe está aprovada para retocolite ulcerativa moderada a grave.**

Como as demais medicações dessa classe, o guselcumabe apresentou um perfil de segurança favorável, com incidências comparáveis de efeitos adversos entre os grupos, sendo as mais comuns infecções do trato respiratório, cefaleia e artralgia (15,16,17,18).

A posologia do guselcumabe para retocolite ulcerativa é 200mg, administrada por infusão intravenosa, na semana 0, 4 e 8; seguida de 200mg, administrada por injeção subcutânea, na semana 12, e a cada 4 semanas ou 100mg SC na semana 16, e a cada 8 semanas (4).

Numerosos ensaios clínicos estão em andamento para avaliar a eficácia e segurança de novas terapias para DC e RCU. Esse cenário terapêutico em evolução oferece expectativas para um melhor manejo das doenças inflamatórias intestinais. No entanto, isso também representará um desafio para os profissionais de saúde, já que o posicionamento e a sequência ideais dessas terapias se tornarão ainda mais complexos. Atualmente, o posicionamento das terapias avançadas depende de fatores clínicos, como carga inflamatória, via de administração, início de ação, risco de eventos adversos relacionados ao tratamento, manifestações extra intestinais, comorbidades, custo/disponibilidade, entre outros. É importante ainda lembrar de envolver o paciente na tomada de decisão, de modo que ele conheça sua doença e o tratamento proposto, promovendo assim, maior adesão ao tratamento.

## REFERÊNCIAS

1. Ungaro, R, Mehandru, S, Allen, PB, Peyrin-Biroulet, L, Colombel, JF. Ulcerative colitis. *The Lancet*. 2017; 389: 1756–1770.
2. Torres, J, Mehandru, S, Colombel, JF, Peyrin-Biroulet, L. Crohn's disease. *Lancet*. 2016; 6736: 1–15.
3. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, et al. International Organization for the Study of IBD. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021; 160(5):1570-1583.
4. Vieujean S, Jairath V, Peyrin-Biroulet L, Dubinsky M, Iacucci M, et al. Understanding the therapeutic toolkit for inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2025 Jan 31. doi: 10.1038/s41575-024-01035-7. Epub ahead of print. Erratum in: *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2025 Feb 10. doi: 10.1038/s41575-025-01047-x. PMID: 39891014.
5. Azad Khan, A. K, Piris, J, Truelove, S. C. An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. *Lancet*. 1977; 2, 892–895.
6. Baima JP, Imbrizi M, Andrade AR, Chebli LA, Argollo MC, et al. SECOND BRAZILIAN CONSENSUS ON THE MANAGEMENT OF ULCERATIVE COLITIS IN ADULTS: A CONSENSUS OF THE BRAZILIAN ORGANIZATION FOR CROHN'S DISEASE AND COLITIS (GEDIIB). *Arq Gastroenterol*. 2023;59 (suppl1):51-84.
7. Imbrizi M, Baima JP, Azevedo MFC, Andrade AR, Queiroz NSF, et al. SECOND BRAZILIAN CONSENSUS ON THE MANAGEMENT OF CROHN'S DISEASE IN ADULTS: A CONSENSUS OF THE BRAZILIAN ORGANIZATION FOR CROHN'S DISEASE AND COLITIS (GEDIIB). *Arq Gastroenterol*. 2023; 59 (suppl 1):20-50.
8. Danese S, Vermeire S, Zhou W, Pangan AL, Siffledeen J, et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. *Lancet*. 2022; 399(10341): 2113-2128.
9. Loftus EV Jr, Panés J, Lacerda AP, Peyrin-Biroulet L, D'Haens G, et al. Upadacitinib Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2023; 388(21):1966-1980.
10. AlAmeel T, AlMutairdi A, Al-Bawardy B. Emerging Therapies for Ulcerative Colitis: Updates from Recent Clinical Trials. *Clin Exp Gastroenterol*. 2023; 16:147-167.

11. D'Haens G, Panaccione R, Baert F, Bossuyt P, Colombel JF, et al. Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials. *Lancet*. 2022; 399(10340): 015-2030.
12. Ferrante M, Panaccione R, Baert F, Bossuyt P, Colombel JF, et al. Risankizumab as maintenance therapy for moderately to severely active Crohn's disease: results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 FORTIFY maintenance trial. *Lancet*. 2022; 399(10340): 2031-2046.
13. Louis E, Schreiber S, Panaccione R, Bossuyt P, Biedermann L, et al. INSPIRE and COMMAND Study Group. Risankizumab for Ulcerative Colitis: Two Randomized Clinical Trials. *JAMA*. 2024; 332(11): 881-897.
14. Feagan BG, Panés J, Ferrante M, Kaser A, D'Haens GR, et al. Risankizumab in patients with moderate to severe Crohn's disease: an open-label extension study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018; 3(10): 671-680.
15. No authors listed. The efficacy and safety of guselkumab induction therapy in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: results from the phase 3 QUASAR induction study. *Gastroenterol. Hepatol*. 2023;19: 9–10.
16. Rubin, DT et al. The efficacy and safety of guselkumab as maintenance therapy in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: results from the phase 3 QUASAR maintenance study. *Gastroenterology*. 2024; 166: S-180.
17. Sandborn WJ, D'Haens GR, Reinisch W, Panés J, Chan D, et al. GALAXI-1 Investigators. Guselkumab for the Treatment of Crohn's Disease: Induction Results From the Phase 2 GALAXI-1 Study. *Gastroenterology*. 2022; 162(6): 1650-1664.e8.
18. Danese S, Panaccione R, Feagan BG, Afzali A, Rubin DT, et al. GALAXI-1 Study Group. Efficacy and safety of 48 weeks of guselkumab for patients with Crohn's disease: maintenance results from the phase 2, randomised, double-blind GALAXI-1 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2024; 9(2): 133-146.